

⑯ 日本国特許庁 (JP)

⑮ 特許出願公開

⑰ 公開特許公報 (A)

昭57-56427

⑯ Int. Cl.³
A 61 K 31/395
// C 07 D 293/10

識別記号
A B G

府内整理番号
6408-4C
7306-4C

⑭ 公開 昭和57年(1982)4月5日
発明の数 1
審査請求 未請求
(全4頁)

⑯ 2-フェニル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン含有医薬製剤

⑯ 51 ヴィルチョヴシュトラーセ
20番

⑰ 特 願 昭56-112077

⑰ 発明者 ヨハネス・ヴィンケルマン
西ドイツ国(デー-5000)ケル
ン90フランクフルターシュトラ
ーセ269番

⑰ 出 願 昭56(1981)7月16日

⑰ 出願人 アー・ナツターマン・ウント・
ツイー・ゲゼルシヤフト・ミツ
ト・ベシユレンクテル・ハフツ
ング
西ドイツ国(デー-5000)ケル
ン30ナツターマンアレー1番

優先権主張 ⑰ 1980年7月17日 ⑰ 西ドイツ
(DE) ⑰ P 3027073.6

⑰ 代理 人 弁理士 山下白

⑰ 発明者 マルセル・レンソン

ベルギー国(ペー-4500)ジュ
ピュ・アベヌドラルセリール
(番地なし)

⑰ 発明者 オイゲン・エツチエンベルク
西ドイツ国(デー-5000)ケル

明細書

1. 発明の名称 2 - フエニル - 1,2 - ベンズイ
ソセレナゾール - 3(2H) - オン
含有医薬製剤

あるいは、ダブリュー・クラウス(W.Krauss)
およびピー・エーメ(P.Oehme)両氏により「Das
Deutsche Gesundheitswesen」第34(3)巻第1713
~1718頁(1979年)および同第34(37)
巻第1769~1773頁(1979年)に規定され
るセレン欠乏により惹起される疾患の治療に使
用することができる。

2. 特許請求の範囲

2 - フエニル - 1,2 - ベンズイソセレナゾ
ール - 3(2H) - オンを活性成分としてなることを
特徴とする、リウマチ性疾患の治療のための医
薬製剤。

しかしながらこの新規な医薬製剤はそれらの
抗動脈硬化的および抗炎症的性質を特徴とする。
これらは特に関節症あるいは後性の多発性関節
炎のようなりウマチ性疾患の治療に有用である。
この新規な医薬製剤はその活性成分が低い毒性
しか有していないので特に良好であり、そして
既知の抗炎症剤と対照的に、潰瘍の形成あるいは
胃腸刺激をひき起さない。

3. 発明の詳細な説明

本発明は活性成分として既知化合物 2 - フエ
ニル - 1,2 - ベンズイソセレナゾール - 3(2H)
- オンを含有しているヒトあるいは動物のため
の治療用薬剤中における使用に関する。

本発明による医薬製剤は多くの疾患の治療、
例えば感染性疾患の予防および治療において、
悪性の腫瘍の治療に、免疫系の制御のために、

この新規な医薬製剤の優れた抗炎症性質およ
び高い相容性は例えば以下の試験法において判

形成の抑制百分率が対照群に対して測定される。

以下の試験値が測定される。

表 1

ラットにおける浮腫抑制

	2-フェニル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン	インドメタシン
投薬量(mg/kg、経口)	0.1 1.0 10	3.8 5.6 8.3
抑制効果%	-1 -57 -40	-26 -45 -57

	2-フェニル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン	インドメタシン
投薬量(mg/kg、筋肉内)	0.1 1.0 10	1 3 10
抑制効果%	-23 -62 -35	-9 -23 -33

2. アール・マイヤー (R.Meier) 氏他による肉芽腫試験 (綿ペレット試験)

この試験 ([Experientia] 第 6 卷第 4 6 9 頁 (1950 年) 参照) においては、はず油(crotone oil)を含浸されている綿ペレットを試験動物(ラット)の皮下に移植し、そこで含浸された綿ペ

レットが結合組織中に肉芽腫の形成をひき起す。試験動物を殺したのち、肉芽腫を分離そして回収そして重量もしくは乾燥組織として重量をはかる。消炎剤の抗増殖作用は未処置の対照動物に比較してより低い肉芽腫重量で表わされる。

表 2

抗増殖作用

	2-フェニル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン	インドメタシン
--	---------------------------------	---------

投薬量(mg/kg、経口) 0.1 1 10 1 3.2 5.6

肉芽腫重量の減少% -22 -21 -20 -21 -7 -6

3. 補助素関節炎

この試験 ([Proc Soc Exp. Biol.] 第 91 卷第 95 ~ 101 頁 (1956 年)] においては各投薬量当たり各体重 120~150g を有する 10 匹のウイスター系ラットが使用される。対照群として何数の

動物が用いられる。関節炎はフロインドアジュバンド 0.5 ml の足蹠下注射によりひき起される。試験期間は 17 日間である。試験の開始時にすべての 4 本の足の肉芽の重量を出発値として測定する。重量はさらに試験の第 8 日、第 14 日および第 17 日目に測定する。評価においては試験の始めおよび終りの時点での肉芽重量の間の差を試験群および対照群の両方について測定する。試験結果すなわち肉芽重量の生長の抑制は百分率にて表わされる。

表 3

ラット経口での補助素関節炎

	2-フェニル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン	インドメタシン
投薬量(mg/kg、経口)	0.1 1 10	0.1 1 10

抑制効果%

注射後第 7 日目	-22 -46 -30 -32 -50	致死
注射後第 14 日目	-10 -36 -22 -25 -40	致死
注射後第 17 日目	-13 -33 -24 -37 -40	致死

表3における結果は2-フェニル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オンが実質上改良された治療範囲により特徴づけられることを示している。比較的高い投薬量においてすらも何らの毒性作用も起らない。

4. 貧弱試験

貧弱形成の測定はウィットル(W.J.R.Whittle)氏の「Brit.J.Pharmacology」第55巻242～243頁(1975年)、マリアーニ(L.Mariani)氏の「Europ.J.Toxicol.Envirn.」第8巻第335～339頁(1975年)およびメングイ(P.Menguy)氏等の「Proc.Soc.Exp.Biol.& Med.」第125巻第1108頁の記載により行われる。この試験においては各120～150gの重量のウイスター系ラットの雌10匹および雄10匹が用いられ、そしてこれらは2日間炭化水素のみを与えられそしてかかる後16時間食餌を与えることなく

特開昭57-56427(3)

保たれる。胃の出血性潰瘍の形成は試験されるべき化合物の経口投与により刺激される。むとの3時間半後、試験動物を殺し、胃を分離し大勢に沿つて開きそしてポリスチロールプレートに固定する。試験群および対照群の両方における平均潰瘍形成の数および寸法を測定する。治療上入手できる非ステロイド系のすべての既知消炎剤はこれらの条件下に治療量の範囲内で胃の粘膜に潰瘍を生ずる。

表 4

ラットにおける貧弱形成

	2-フェニル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン			インドメタシン		
投薬量(mg/kg、経口)	1	10	100	3.2	5.6	7.5
有効性	0	0	0	++	+++	+++
(注) 0 = 何ら貧弱形成なし						
+ = 中程度の貧弱形成						

++ = かなりの貧弱形成

+++ = 非常に強い貧弱形成

表 5

毒性

	2-フェニル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン	インドメタシン
--	---------------------------------	---------

a) ラット(経口)

投薬量(mg/kg)	4,600	38
致死率(%)	0	50

b) マウス(経口)

投薬量(mg/kg)	>2,150	19
致死率(%)	0	50

活性化合物たる2-フェニル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オンはそれ自体知られており(例えば「Ber.」第57巻第1080頁(1924年)参照)そしてそれ自体既知の方法([Bulletin de la Soc.Chim.de France] 1976

年(7/8)第1124～1126頁)により、2-メチルセレノ-N-フェニル-ベンズアミドを五塩化磷との反応に付しそして得られる生成物を加水分解に付すことにより製造されうる。

活性成分として2-フェニル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オンを含有している本発明による新規な医薬剤を製造するには、この活性成分はそれ自体で使用されるあるいは通常の薬理担体物質と組み合せて使用されてよくそして通常通りに製剤化される。ヒトあるいは動物の疾患の治療のための医薬を使用するためには、活性化合物は充分な血液中レベルもしくは組織中レベルの形成および維持がそれにより得られる限りいずれの既知の形で投与されてもよい。従つて、適当な投薬量を経口あるいは直腸あるいは非経口投与することが可能である。単位薬量投与のための医薬剤は錠剤、糖

衣錠、カプセル、坐薬、顆粒、溶液、乳剤、懸濁液、ゾルあるいはゲルのようなものが好ましい。投薬量は一般に1日当り10~1000mg、好ましくは1日当り30~300mgでありそして単一量あるいは何回かの投薬好ましくは1日当り2~3回の投薬で投与されてよい。

錠剤、カプセル、顆粒あるいは粉末のような経口投与されるべき医薬製劑に使用されうる適当な担体物質は炭酸カルシウム、磷酸カルシウム、でんぶん、糖、乳糖、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、ソルビトール、微晶質セルロース、ポリエチレングリコール、ガルボキシメチルセルロース、セラック等である。錠剤は通常の方法で被覆されてよい。経口投与のための液体医薬製剤は水性もしくは油性の懸濁液あるいは溶液、シロップ等であつてよい。これ

らは通常の方法で製造される。注射可能な製剤は水性もしくは油性の懸濁液あるいは溶液、元換剤を含有している粉末状生成物あるいは投与前に溶解される凝縮或簇生成物をつてよい。これらの生成物はまた既知方法によつても製造される。

本発明による医薬生成物はまた直腸投与用の坐薬であつてよく、これらはこの目的に知られている染剤学上受容されうる担体物質例えはポリエチレンクリコール、ラノリン、ココナツバター、ウイテブソール(Witepsol)(登録商標)等を含有してよい。外用医薬製剤は通常の成分を用いて通常の方法で軟膏あるいはクリームとして製造されるのが好ましい。

実施例1 錠剤

2-フェニル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン 30mg

30mg

乳 糖 150mg

結晶状セルロース 50mg

カルシウムカルボキシメチルセルロース 7mg

ステアリン酸マグネシウム 3mg

上記の成分を混合しそして通常の装置を用いて通常の方法で錠剤に圧縮する。所望ならば、錠剤を通常のコーティングで被覆してよい。

実施例2 錠剤

2-フェニル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン 50mg

結晶状セルロース 150mg

クチナ(Cutina)HR 15mg

ヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレート 20mg

実施例3 カプセル

2-フェニル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン 30mg

乳 糖 102mg

結晶状セルロース 56mg

コロイド状シリカ 2mg

上記成分を混合しそして通常通りに顆粒化しそして硬質ゼラチンカプセル中に充填する。

実施例4 カプセル

2-フェニル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン 50mg

タルク 5mg

エアロシル200 10mg

を混合し、顆粒化しそして硬質ゼラチンカプセル中に充填する。

特許出願人 アー・ナツターマジ・ウント・ツイー・ゲゼルシャフト・ミクト・ペシュレンクテル・ハフツング

代理人 弁理士 山 下 白